

Steroid代謝に関する研究

著者	浜住 吉郎
号	35
発行年	1961
URL	http://hdl.handle.net/10097/17668

氏 名 はま ずみ よし ろう
浜 住 吉 郎

授 与 学 位 医 学 博 士

学 位 授 与 年 月 日 昭 和 3 6 年 3 月 8 日

学 位 授 与 の 根 拠 法 規 学 位 規 則 第 5 条 第 2 項

最 終 学 歴 昭 和 2 9 年 3 月 東 北 大 学 医 学 部 卒 業

学 位 論 文 題 目 Steroid 代 謝 に 関 す る 研 究

論 文 審 査 委 員 東 北 大 学 教 授 鳥 飼 龍 生

東 北 大 学 教 授 中 村 隆

東 北 大 学 教 授 山 形 徹 一

論 文 内 容 要 旨

緒 言

尿中17-Ketosteroids(17-KS)は、早くから副腎皮質機能或は時に男性Hormone活性度の指標として用いられて来たが、このものは前駆物質を異にする種々の物質より成り、男子では更に睾丸分泌のTestosteroneの代謝物も加るので構成が複雑であり、年齢、性による排泄量の差も少なくない。従つて、副腎皮質分泌の主要HormoneであるHydrocortisone分泌の直接の指標として尿中17-Hydroxycorticosteroids(17-OHCS)の測定が普及するにつれ、17-KSは皮質機能の一面を現す意味しかもたなくなつた。他方この様に構成の複雑な17-KSを質的に分離測定しようとする試みもなされ、Dingemans(1946)¹⁾²⁾がLiquid Column Chromatographyによる分離を行つて以来、これが次第に普及し、測定手技も簡易化されて現在に至つてゐる。この分析は近年の先天性副腎性器症候群其他における副腎病態生理の解明に寄与する所大であつた。

一方これらの方法を用いて、外因性ACTH投与による副腎皮質刺激時、或は合成Steroid Hormone投与による下垂体ACTH分泌抑制時の尿中Corticoid排泄Patternの変動を見、或は諸種副腎皮質疾患例の尿中Corticoid排泄Patternの異常を見る事は、副腎皮質Steroid代謝の面から極めて興味のある所である。Steroid Hormone投与による尿中17-KS分画の変動については、Cortisoneを用いての2, 3の報告があるが、投与Cortisoneは尿中17-OHCSとしては勿論、一部は17-KSとしても代謝されて測定値に干渉するので、これによりHormone分泌そのものの変動を的確に予測する事は困難である。私は最近用いられるに至つた新合成Steroid HormoneであるDexamethasoneが強力で、特に下垂体抑制効果が強いといわれるので、これを用いれば少量で済み、尿中17-OHCS値に干渉する事も少なく、下垂体抑制時の副腎皮質におけるSteroid代謝の変動をより正確に知る事が出来ると考えた。よつて正常人にDexamethasoneを短期間投与した場合、逆にACTHを投与した場合、又諸種疾患で合成Steroid Hormoneの大量を長期間使用中の者、更に下垂体・副腎系疾患を有する者につき尿中17-KS及びその分画、尿中17-OHCSを測定し、下垂体の副腎皮質Steroid代謝に対する調節機序につき考察を加えた。

実 験 方 法

尿中17-OHCSの測定にはRivoire et al.³⁾及び竹本⁴⁾の変法を用い、尿中総17-KSの測定にはDrekter⁵⁾及び三宅⁶⁾の変法を用いた。

17-KS分画の測定には鈴木⁷⁾の方法の変法である村木⁸⁾の方法を若干改良して行い、従来の報告と同じく8峯を認めたが、IVとV、VIとVII分画は完全に分離し難い事が多いので、それぞれ一括して表わすこととした。又Ⅲ及びⅣ分画についてはそれぞれ結晶Dehydroepiandrosterone及びAndrosteroneを用いて溶出部位を確認した。

実 験 成 績

1) 17-KS分画の正常Pattern

健常成人男女21例の安静24時間尿につき17-KS分画を測定した。分画比(%)では、平均値±標準偏差で表わすとⅢ分画： $\delta 9.1 \pm 3.4$ ， $\eta 9.5 \pm 3.4$ ，Ⅳ+Ⅴ分画： $\delta 58.9 \pm 6.0$ ， $\eta 57.8 \pm 5.5$ ，Ⅵ+Ⅶ分画： $\delta 10.7 \pm 3.2$ ， $\eta 13.5 \pm 1.1$ であり、排泄量(mg/day)で見るとⅢ分画： $\delta 0.2 \sim 2.5$ ， $\eta 0.3 \sim 2.1$ ，Ⅳ+Ⅴ分画： $\delta 3.9 \sim 14.9$ ， $\eta 3.0 \sim 9.1$ ，Ⅵ+Ⅶ分画： $\delta 0.7 \sim 2.2$ ， $\eta 0.7 \sim 1.9$ にわたり、性別及び個人別による排泄量の差は主としてⅣ+Ⅴ分画に現れていた。

2) 尿中17-OHCSと17-KS各分画との関係

健常者及び下垂体、副腎系疾患々者につきそれぞれ尿中17-OHCSと総17-KS，Ⅲ，Ⅳ+Ⅴ，及びⅥ+Ⅶの各分画との相互関係を追求した。健常男女13例については、上記各々の相関係数はそれぞれ0.488，0.219，0.385及び-0.107で何れも有意の相関が認められなかったが、副腎皮質機能亢進例及び低下例計15例については相関係数はそれぞれ0.982，0.681，0.969及び0.980と危険率1%で有意の相関を示し、特にⅢ分画を除いてはかなり密接な相関が認められた。

3) ACTH点滴静注による尿中Steroid排泄Patternの変動

ACTH投与時の尿中Corticoid排泄Patternの変動については既に報告が多いが、私も健常男女各1例につきACTH25単位点滴静注による尿中Corticoid排泄の変動を見、従来と略々同じ傾向を認めた。即ち増加率で見ると17-OHCSのそれが最大、17-KS分画のⅥ+Ⅶ，Ⅳ+Ⅴの順でこれにつき、Ⅲ分画は増減不定であつた。

4) Dexamethasone短期投与時の尿中Steroid排泄Patternの変動

健常男女9例につき、Dexamethasone1日3mgを8時間毎に分割、3日間連続投与し、投与前と投与3(又は2)日目の尿につき、17-OHCS，17-KS及びその分画を測定し、それぞれの変化を見た。尿中17-OHCSは著減し、17-KSも減少したがその減少は各分画で様でなく、Ⅵ+Ⅶ分画で最大でⅣ+Ⅴ分画がこれにつき、Ⅲ分画には増減一定の傾向がなかった。減少率は17-OHCS： $-55 \sim -98\%$ ，平均 -73.6% ，総17-KS： $-30 \sim -62\%$ ，平均 -50.5% ，Ⅵ+Ⅶ分画 $-41 \sim -92\%$ ，平均 -70.7% ，Ⅳ+Ⅴ分画： $-46 \sim -78\%$ ，平均 -58.0% であつた。

5) 合成Steroid Hormone大量長期使用者の尿中Steroid排泄Pattern

ネフローゼ症候群，リウマチ熱，リウマチ性関節炎其他の治療として、Prednisolone30mg或はDexamethasone3mg以上を少くとも1ヶ月以上連用中の患者男女9例につき尿中17-OHCS，17-KS及びその分画を測定した。これらの例では17-OHCS，17-KS共に著しく低下を示し、特に前者のそれは高度であつた。又17-KS各分画値は一様に高度の減少傾向を示し、特に共通の異常Patternは見られなかった。

6) 下垂体、副腎系疾患々者の尿中Steroid排泄Pattern

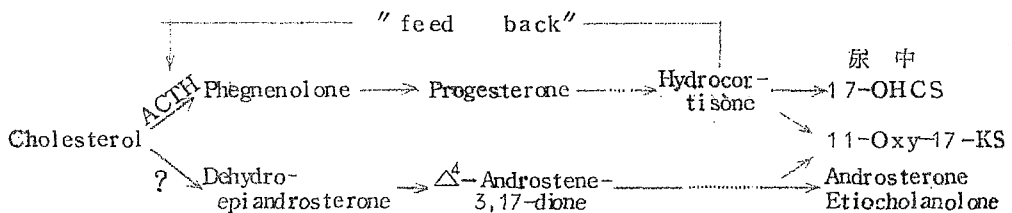
Cushing氏症候群，末端肥大症，悪性褐色細胞腫の副腎皮質浸潤例，男性化副腎腺腫，原発性Aldosterone症，Addison氏病，下垂体性侏儒症，Simmonds氏病，下垂体摘除例，下垂体腫瘍，先天性副腎性器症候群など計18例につき尿中17-OHCS，17-KS及びその分画其他を測定した。これらの例は排泄量或は分画比(Pattern)で種々正常と異なる型を示し、その病態の解明に有力な手がかりを与える事もあつたが、一般に疾患乃至病態による特異性に乏しく、本法による17-KS分画測定の意義には限界のある事が感じられた。

考 按 , 総 括 並 び に 結 語

17-KS分画にはDingemans²⁾及びPond²⁾によりChromatogram上に8峯を形成する物質が明かにされている。即ちそれぞれⅠ:Non-alcoholic steroids, Ⅱ:i-Androstanolone, Ⅲ:Dehydroepiandrosterone, Epiandrosterone, Ⅳ:Androsterone, Ⅴ:Etiocholanolone, Ⅵ, Ⅶ:11-Oxy-17-KS, Ⅷ:Un-identified Fractionであり, これらのうちⅢ, Ⅳ+Ⅴ, Ⅵ+Ⅶ分画の3群が主として論議の対象となる。副腎におけるSteroid代謝の変動を云々する際には, 上記物質それぞれの副腎における前駆物質について知る必要がある。Ⅲ分画の大部分を占めるDehydroepiandrosteroneは副腎で分泌される同物質の一部がそのままSulfateとして排泄されこの分画に現れるものである。その他の部分は更に代謝過程を進行し, Androsterone, EtiocholanoloneとしてⅣ+Ⅴ分画に現れる。Ⅳ+Ⅴ分画はこのほか Δ^4 -androstene-3, 17-dione及び男子では更に睾丸由来のTestosteroneの代謝物加るが, 小部分は17 α -Hydroxyprogesterone, 17 α -Hydroxy-11-desoxycorticosterone等のC₂₁Steroidにも由来する。Ⅵ+Ⅶ分画はC₁₉Steroid(Adrenosterone, 11 β -Hydroxy- Δ^4 -androstene-3, 17-dione)及びC₂₁Steroid(Cortisone, Hydrocortisone)の両方より由来する。

Dexamethasone短期投与による尿中Corticoidの減少率が17-OHCSで最も高度であり, 17-KSのⅥ+Ⅶ分画がこれに次いだ。これらはACTH投与時の増加程度と丁度逆の變化であり, 副腎皮質Steroid生合成各系統の内でも特にHydrocortisone生合成系がACTHの増減に対し最も鋭敏に反応して変動する事を示す。又DexamethasoneによるⅣ+Ⅴ分画の減少もかなり著明であり, これもこの分画がACTH投与によりある程度増加する事と逆の變化として, 副腎分泌のC₁₉Steroid(副腎Androgen)がやはりACTHの影響下にある事を示す。この際増減する前駆物質の主要なものとしては Δ^4 -Androstene-3, 17-dione等が最も考え易く, Dehydroepiandrosteroneの増減も一因となつている可能性も否定出来ない。Ⅲ分画はDexamethasone投与により増減一定の傾向を示さず, 他の分画とは異なる態度を示した。この分画については, ACTH投与の際の増加も他の分画と必ずしも並行しない事が指摘されており, この事は一応副腎皮質におけるDehydroepiandrosteroneの生合成に対するACTHの調節機構がC₂₁Steroid系とは少々異なるであろう事を考えさせるが, この物質が代謝終末産物でない事及び水解時の不安定性とも考え併せ, その尿中排泄値の変動の意味づけには慎重を要すると考えられた。

副腎におけるSteroid Hormone生合成代謝過程は次の如くC₂₁Steroid系とC₁₉Steroid系に大別される。



ACTHの働く部位についてはPincus¹⁰⁾によれば, CholesterolからC₂₀における側鎖離断により Pregnenoloneを生ずる過程にあるとされている. Hydrocortisoneが質的, 量的に最も主量な皮質Steroid Hormoneであり, 下垂体への"feed back"作用についても最も強力かつ支配的であるので, これが逆にACTHの増減について最も敏感に反応するのも生体の合目的性から見て当然と考えられる.

副腎Androgenは, 諸報告及び私の成績よりACTHの調節下にある事は明かであるが, その増減はHydrocortisone程鋭敏ではない. たゞこの調節機構の独特な点は, その生成が生じたAndrogen¹²⁾ではなしにHydrocortisone(→従てそれに依て変動する血中ACTH)に間接的に依存する形をなしている事であり, 換言すればDorfman¹¹⁾のいう如く, 副腎AndrogenはHydrocortisone生成の際の"Side Reaction"により生ずる副産物("By-Product")として理解出来る. この特殊な関係の最も象徴的表現が, Hydrocortisone生成障害→ACTHの過剰分泌→副腎Androgen著増→男性化という因果関係によつて起つてゐる先天性副腎性器症候群であると考えられる.

又合成Steroid Hormone大量長期使用者の尿中Corticoid排泄の著減より見て, Hydrocortisone生合成系, 副腎Androgen生合成系共高度の抑制を受けている事は明かであり, 就中前者の抑制は著明と考えられた. これにより予想される持続的な副腎皮質機能抑制は, 臨床的使用の際特に留意されるべき問題であると考えられる.

下垂体・副腎系疾患における尿中17-KSの質的分析は, 17-OHCS, 総17-KSの測定と共に, 皮質Steroid代謝異常の詳細を知る上に極めて有意義な事もあるが, 一般に本法による測定は疾患乃至病態についての特異性に乏しいと考えられる.

以上, 尿中Corticoidの測定により種々の状態における副腎皮質Steroid代謝の変動を追究し, 特にDexamethasone投与時の変動に関して得た知見に基づいて副腎Androgenの下垂体調節機序につき考察を加えた.

文 献

- 1) Dingemans, E. et al.: J. Clin. Endocrinol., 6: 535, 1946.
- 2) Dingemans, E. et al.: J. Clin. Endocrinol., 12: 66, 1952.
- 3) Rivoire, R. et al.: J. Biol. Chem., 213: 11, 1955. 4) 竹本: 新潟医学会誌, 72: 1168, 昭33. 5) Dreker, I. J. et al.: J. Clin. Endocrinol., 7: 795, 1947. 6) 三宅・扇谷: 日内分泌誌, 26: 122, 昭25. 7) 鈴木・安達: 内分泌, 1: 397, 昭29. 8) 村木: 東北医誌, 58: 242, 昭33. 9) Pond, M. H.: J. Endocrinol., 10: 202, 1954. 10) Pincus, G.: Ann. New York Acad. Sc., 61: 283, 1955. 11) Dorfman, R. I.: Pincus, G. & Thimann, K. V. The Hormones, Vol. 3. Acad. Press, Inc. Publishers., New York, p 589, 1955.

審 査 結 果 要 旨

正常状態及び種々の病態における副腎皮質Steroid代謝を探究する目的で、健康人、合成Steroid Hormone長期使用者、下垂体・副腎系疾患患者等につき尿中17-KS及びその分画、尿中17-OHCSを測定し、又健康人におけるACTH投与時、及びDexamethasone投与による下垂体ACTH分泌抑制時のこれら尿中Corticoid排泄Patternの変動を追究し、次の結果を得た。

(1) 健康成人男女21例において、17-KS分画Patternにはある程度の個人差があるが、性差は比較的少ないことを認めた。

(2) 健康人に於て尿中17-OHCSと総17-KS及び17-KSのⅢ、Ⅳ+Ⅴ、Ⅵ+Ⅶ分画の各々との間にはそれぞれ推計学的に有意の相関はないが、下垂体・副腎系疾患患者ではⅢ分画を除いてかなり密接な関係があることを認めた。

(3) 健常男女2例におけるACTH点滴静注による尿中Corticoidの増加率は、従来の報告と同じく17-OHCS、17-KSのⅥ+Ⅶ、Ⅳ+Ⅴ分画の順に大であり、Ⅲ分画では増減不定であつた。

(4) 健常人男女9例におけるDexamethasone3日連続投与による尿中Corticoidの減少率は、17-OHCS、17-KSのⅥ+Ⅶ、Ⅳ+Ⅴ分画の順に大であり、Ⅲ分画では増減不定であつた。

(5) 合成Steroid Hormone大量長期使用者9例における尿中17-OHCS、17-KS及びその分画値は何れも著減し、特に17-OHCSでは減少が高度であつた。

(6) 以上より、著者は下垂体ACTH分泌の増減に対し副腎皮質で最も鋭敏に反応するのはHydrocortisone生合成系であり、副腎Androgen(C_{19} Steroid)はその際の“By-Product”として増減するものと考えた。又Ⅲ分画(Dehydroepiandrosterone)については、その水解時の不安定性と共に、これが中間代謝産物である点で、その意味づけには慎重を要すると考えた。

(7) 下垂体・副腎系疾患18例における尿中Corticoid排泄値は種々の異常を示すものが多かったが、本法による17-KS分画Patternは疾患乃至病態による特異性に乏しく、その意義には限界があるものと推定した。